



ANÁLISIS DE LA ESTRATEGIA DE OPTIMIZACIÓN EN TERAPIAS BIOLÓGICAS

AUTORES

Gutiérrez Criado del Rey_Lucía
DNI: 51133671W

López García_Lorena
DNI: 50997642H

Rico Rivas_Irene
DNI: 50904779Y

TUTOR

Dr. Ismael Escobar Rodríguez

CONVOCATORIA

30 de junio del 2015

ÍNDICE

1.	RESUMEN	4
2.	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	6
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	9
4.	RESULTADOS.....	10
5.	CONCLUSIONES	16
6.	BIBLIOGRAFÍA	18

1. RESUMEN

Introducción: El objetivo de este trabajo es describir la estrategia de optimización de terapias biológicas (adalimumab y etanercept) en artropatías, artritis psoriásica y psoriasis en el Hospital Universitario Infanta Leonor y medir el grado de adecuación de esta estrategia a las recomendaciones del Consenso establecido entre la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), así como valorar el impacto económico de dicha estrategia.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo de pacientes con artropatías inflamatorias crónicas y psoriasis que estuvieran en tratamiento con fármacos anti-TNF en el Hospital Universitario Infanta Leonor en el año 2014. Se recogieron las variables necesarias para caracterizar a los pacientes y su tratamiento. Se midió el grado de adecuación de la optimización terapéutica a los principales puntos del consenso. Se calculó impacto económico de la estrategia de optimización.

Resultados: Se incluyeron 141 pacientes. El 12,1% presentaba optimización de dosis. Optimización según diagnóstico: psoriasis (47,1%), artritis psoriásica (35,29%) y artropatías (17,6%). Optimización según fármaco: adalimumab (70%), etanercept (30%). Las pautas optimizadas más empleadas fueron: adalimumab 40 mg cada tres semanas (40,91%) y etanercept 50 mg cada dos semanas (13,64%). El grado de adecuación a los puntos del consenso referentes a alcanzar el objetivo terapéutico previo a la optimización, resultó ser un 88,2%. El coste evitado anual gracias a la estrategia de optimización empleada en el Hospital Universitario Infanta Leonor fue de 75.980,20 € en el periodo de tiempo analizado.

Conclusiones: La estrategia de optimización de terapias biológicas en el periodo y fármacos estudiados se ha empleado en un 12,1% de los pacientes. Destaca un mayor empleo de la optimización en pacientes tratados con adalimumab. Aunque se ha empleado en un porcentaje menor al referido en otros estudios, un muy alto porcentaje de pacientes mantienen esta estrategia de tratamiento al conservarse la eficacia del mismo. Estos datos traen ventajas en términos de seguridad y comodidad para el paciente y contribuyen a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

PALABRAS CLAVE: Terapias biológicas, optimización, artropatía, artritis psoriásica, psoriasis, seguridad, eficacia, sostenibilidad.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Las enfermedades inflamatorias crónicas constituyen patologías sistémicas entre las que se pueden encontrar las artropatías, la artritis psoriásica y la psoriasis. Todas ellas, por su evolución, pueden llegar a ser muy discapacitantes. Las artropatías constituyen un conjunto de trastornos caracterizados por presentar dolor muscular, óseo, en tendones y/o en las articulaciones, acompañado de impotencia funcional. La artritis psoriásica se define como una artropatía inflamatoria, debilitante y seronegativa con entidad propia y distinta de la artritis reumatoide, que se manifiesta en pacientes psoriásicos. Esta enfermedad se presenta entre los 30 y 50 años y afecta por igual a hombres y mujeres. (1) La psoriasis es una enfermedad inmunológica e inflamatoria crónica que afecta la piel, uñas y articulaciones. Su incidencia varía del 2 al 4%. (2)

En el caso de las artropatías, su tratamiento se basa en el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) como metotrexato (MTX) y leflunomida. (3) Sin embargo, no todos los pacientes toleran o presentan respuesta terapéutica aceptable con estos tratamientos. El mayor conocimiento del papel del factor de necrosis tumoral (TNF) y otros mediadores de la inflamación en la patogenia de estas enfermedades permitió la incorporación a la práctica clínica de las llamadas terapias biológicas, que ha cambiado el tratamiento de estas enfermedades. Los fármacos de este grupo, actualmente, son infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab y tocilizumab. La eficacia de estos fármacos ha sido evaluada en ensayos clínicos aleatorizados, demostrando que permiten no solo el control de la actividad inflamatoria, sino que también evitan la progresión radiológica y mejoran la función física de estos pacientes. En el caso de psoriasis y artritis psoriásica, las formas iniciales se tratan con medicamentos por vía tópica e inmunosupresores, siendo las formas avanzadas las susceptibles de ser tratadas con terapias biológicas (infliximab, adalimumab, etanercept y ustekimumab)

En líneas generales se considera que estos fármacos presentan un perfil favorable de seguridad. Los efectos secundarios más relevantes son las infecciones. Generalmente se trata de infecciones respiratorias, infecciones cutáneas y de partes blandas e infecciones del tracto urinario. Se trata además, de fármacos de elevado impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud. (4)

Se debe tener presente que, en general, la suspensión de la terapia biológica induce la recaída de la mayor parte de los pacientes en estas enfermedades, sobre todo cuando son de larga evolución, pero, según estudios publicados hay evidencia de que pacientes tratados con dosis estándar podrían obtener el mismo beneficio con menores dosis. (5)

Por ello, una estrategia novedosa en relación a las terapias biológicas es la denominada optimización de dosis de fármacos biológicos en los pacientes que presentan una remisión o estabilización en la evolución de su enfermedad. Este proceso consiste en la reducción de la dosis administrada o en la ampliación del intervalo posológico. Los fármacos con mayor experiencia con esta estrategia son adalimumab y etanercept. La optimización busca la dosis mínima eficaz en cada paciente, mejorando la relación beneficio/riesgo y contribuye a reducir los costes asociados a estos tratamientos. Para el caso de las artropatías, existe incluso un documento de recomendaciones de consenso sobre esta estrategia elaborado por la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) (5). La tabla 1 resume las conclusiones de ese consenso.

El objetivo de este trabajo es describir la estrategia de optimización de terapias biológicas (adalimumab y etanercept) en artropatías en el Hospital Universitario Infanta Leonor y medir el grado de adecuación de esta estrategia a las mencionadas recomendaciones, así como valorar el impacto económico de la misma.

Tabla 1. Consenso establecido entre la SER Y LA SEFH sobre la optimización de la dosis con fármacos biológicos. Puntos clave del consenso.

CONSENSO ESTABLECIDO ENTRE LA SER Y LA SEFH SOBRE LA OPTIMIZACION DE LA DOSIS CON FARMACOS BIOLOGICOS. PUNTOS CLAVE DEL CONSENSO:	
1	Inicio del proceso de optimización de la terapia biológica En aquellos pacientes que hayan mantenido el objetivo terapéutico durante al menos 6 meses
2	Reducción de dosis

	Entre un 20 y 50 por ciento, reduciendo la dosis inicial o espaciando el que periodo entre dosis.
3	<p>Seguimiento</p> <p>La primera visita debe realizarse a las 8 semanas, si continúa el objetivo terapéutico entre 12 y 16 semanas.</p>
4	<p>Recaída</p> <ul style="list-style-type: none"> a) En artritis reumatoide o artritis psoriásica poliarticular, deberá ajustarse de nuevo la dosis o el intervalo de la terapia biológica b) En Espondilitis anquilosante o artritis psoriásica, a los que se les haya indicado terapia biológica por su afectación axial. Recaída leve: Prescribir AINE a dosis plenas durante al menos cuatro semanas. Recada grave: Regresar a la dosis de terapia biológica recomendad en ficha técnica.
5	<p>Suspensión de la terapia biológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Recibe dosis de optimización mínima b) Permanece en objetivo terapéutico tras 6-12 semanas desde la última disminución de dosis c) No hay evidencia de progresión radiológica significativa desde el inicio de la optimización
6	<p>Optimización del Rituximab</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Tratar con este fármaco las formas seropositivas de la enfermedad b) Usar una pauta de administración a demanda según una estrategia de tratamiento ajustado a objetivos basada en las definiciones de objetivo terapéutico y recaídas mencionadas en este documento

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo, realizado en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Infanta Leonor. Los criterios de inclusión fueron: pacientes adultos diagnosticados de diferentes artropatías, artritis psoriásica y psoriasis que estuvieran siendo tratados con adalimumab y etanercept en el periodo de enero a diciembre del año 2014. Adalimumab y etanercept son medicamentos de dispensación hospitalaria.

Para adalimumab, la pauta posológica estándar es de 40 mg en semanas alternas por vía subcutánea. En el caso de etanercept la pauta posológica estándar es 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana, en ambos casos por vía subcutánea (6). Se definió dosis optimizada de estos fármacos cuando se utilizó una dosis inferior o un intervalo superior a los considerados como estándar. Se ha considerado que todos los pacientes que mantienen la dosis o intervalo posológico optimizado mantienen la respuesta al tratamiento en términos de eficacia.

A partir del sistema de información del Servicio de Farmacia (Farmatools®) y de la historia clínica electrónica (SELENE®) del Hospital, se recogieron las variables que caracterizaban a los pacientes y tratamientos. Los datos recogidos fueron los siguientes: diagnóstico, terapia biológica prescrita (dosis, pauta posológica y duración de la terapia), optimización de la dosis (tiempo en dosis reducida).

Para calcular el impacto económico de la estrategia de optimización se calcularon los costes evitados a partir del número de dosis realmente administradas al paciente comparadas con el número de dosis anuales que se hubieran administrado de cada fármaco a dosis y posología estándar: 26 dosis para adalimumab y 52 para etanercept.

4. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 141 pacientes tratados con terapias biológicas en el periodo de tiempo e indicaciones descritas en el apartado material y métodos. Su distribución en función de su patología y el fármaco utilizado se detalla en la Tabla 2. Esta tabla recoge una división porcentual distinguiendo, de entre los pacientes totales, aquellos que padecen artritis psoriasica (13,5%), artropatías (35,5%) y psoriasis (51,1%) siendo esta última patología la de mayor prevalencia. A su vez se pudo analizar globalmente y desde un punto de vista terapéutico que el 61,70% de los pacientes estudiados son tratados con adalimumab frente a un 38,29% de pacientes con etanercept.

La distribución de la estrategia de optimización de dosis en función de la indicación clínica y el fármaco se recoge en las Tablas 3 y 4.

En nuestro estudio observamos que el fármaco más optimizado fue adalimumab en un 70% de los pacientes, respecto a etanercept (30%). En cuanto a la indicación, se observó una mayor tasa de optimización en psoriasis (47,1%), siendo un porcentaje menor en artritis psoriásica (35,29%) y artropatías (17,6%) como indica la Tabla 3.

Un total de 17 pacientes (12,1%) presentaron optimización del tratamiento, en todos los casos mediante un incremento del intervalo de dosificación. En 2 pacientes (11,8%) hubo que volver a la dosis y pauta estándar por pérdida de eficacia del tratamiento.

La forma específica de optimización se recoge en la Tabla 5, teniendo en cuenta que en un mismo paciente pueden haber existido diferentes estrategias en el periodo de tiempo analizado. De los 17 pacientes con optimización de tratamiento, 5 de ellos presentaron cambios en la estrategia de optimización en función de la evolución de la respuesta clínica.

Se pudo observar que existen diferentes pautas posológicas de optimización en función del fármaco a utilizar. Para el caso de adalimumab, la pauta optimizada predominante es 40 mg cada 3 semanas (40,91% de los pacientes optimizados tratados con este fármaco). Para etanercept los resultados mostraron que la pauta optimizada mayoritaria es 50 mg cada 2 semanas (13,64% de los pacientes optimizados tratados con este fármaco).

Se analizó a su vez cambios de tratamientos a lo largo del año de estudio recogidos en la Tabla 6 y 7. De todos los pacientes optimizados, 25 presentaron

cambios de tratamiento por falta de respuesta esperada, efectos adversos o también queriendo así mejorar la optimización con diferente terapia. La tabla 7 recoge como un 32% de pacientes tratados previamente con etanercept finalizan su tratamiento con adalimumab y un 20% de pacientes tratados previamente con adalimumab finalizan su tratamiento con etanercept. El resto de pacientes sufren cambios de tratamientos a otras terapias biológicas como ustekinumab, golimumab, abatacept, cetolizumab...

El número de dosis evitadas (114 dosis evitadas de adalimumab y 100 dosis evitadas de etanercept) con esta estrategia para el total de los 17 pacientes optimizados se recoge en la tabla 8. En la tabla 9 se muestran las dosis promedio evitadas a nivel individual, en el caso de adalimumab son 9,5 las dosis promedio evitadas y en el caso de etanercept se trata de 20.

El coste por unidad de dosis de adalimumab y etanercept corresponde a 473,40 € y 219,33 € respectivamente (valorados a PVL menos descuentos + IVA). De esta manera la tabla 8 recoge el coste evitado anual gracias a la estrategia de optimización empleada en el Hospital Universitario Infanta Leonor siendo un ahorro final de 75.980,20 €. Teniendo en cuenta el promedio de dosis evitadas en cada paciente antes mencionado en la tabla 9, se observa el ahorro económico promedio por paciente siendo 4.497,27 € en el caso de adalimumab y 4.386,60 € en el caso de etanercept.

Tabla 2. Patologías y terapia biológica empleada

INDICACIÓN	PACIENTES (n=141) (n %)
Diagnóstico	
• Artritis psoriásica	19 (13,5%)
• Artropatías	50 (35,5%)
• Psoriasis	72 (51,1%)
Terapia biológica	
• Adalimumab	87 (61,7%)
• Etanercept	54 (38,3%)

Tabla 3: Distribución del tipo de optimización en función de la indicación y la terapia biológica

VARIABLE	PACIENTES CON OPTIMIZACIÓN (n=17) (n %)
Diagnóstico <ul style="list-style-type: none"> • Artritis psoriásica • Artropatías • Psoriasis 	6/17 (35,3%) 3/17 (17,6%) 8/17 (47,1%)
Terapia biológica <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab • Etanercept 	12/17 (70%) 5/17 (30%)

Tabla 4. Relación entre indicación y tratamiento optimizado

	Adalimumab		Etanercept	
	TOTALES	OPTIMIZADOS	TOTALES	OPTIMIZADOS
Artritis psoriásica	10	3 (30%)	9	3 (33,3%)
Artropatías	28	3 (10,7%)	22	0 (0%)
Psoriasis	49	6 (12,2%)	23	2 (8,7%)

Tabla 5. Estrategias de optimización empleadas (n=22)

FÁRMACOS	PAUTAS POSOLÓGICAS	N (%)
Adalimumab Etanercept	40 mg cada 2,5 semanas	2 (9,1%)
	40 mg cada 3 semanas	9 (40,9%)
	40 mg cada 4 semanas	4 (18,2%)
	50 mg cada 1,5 semanas	2 (9,1%)
	50 mg cada 2 semanas	3 (13,6%)
	50 mg cada 2,5semanas	2 (9,1%)

Tabla 6. Pacientes que cambiaron de tratamiento

N % total de cambios de tratamiento = 17,8%

NÚMERO PACIENTES (n=25)	PATOLOGÍA	TRATAMIENTO INICIAL	NUEVO TRATAMIENTO
2	Artritis psoriásica	Adalimumab	Etanercept
1	Artritis psoriásica	Etanercept	Adalimumab
2	Psoriasis	Adalimumab	Etanercept
1	Psoriasis	Etanercept	Adalimumab
6	Psoriasis	Adalimumab	Ustekinumab
1	Psoriasis	Etanercept	Ustekinumab
1	Artropatía	Adalimumab	Golimumab
1	Artropatía	Adalimumab	Etanercept
6	Artropatía	Etanercept	Adalimumab
1	Artropatía	Adalimumab	Abatacept
2	Artropatía	Etanercept	Cetulizumab
1	Artropatía	Etanercept	Abatacept

Tabla 7. Porcentajes de pacientes que cambiaron de tratamiento desde Adalimumab /Etanercept a Etanercept/Adalimumab u otros

NÚMERO PACIENTES (n=25)	% (respecto a los 25 que cambiaron de tratamiento)	TRATAMIENTO INICIAL	NUEVO TRATAMIENTO
5	20	Adalimumab	Etanercept
8	32	Etanercept	Adalimumab
8	32	Adalimumab	Otros
4	16	Etanercept	Otro

Tabla 8. Evolución económica.

FÁRMACO	PACIENTES OPTIMIZADOS	DOSIS EVITADAS	COSTE POR DOSIS	COSTE EVITADO (€)	TOTAL COSTE EVITADO
ADALIMUMAB	1	12	473,4	5.680,80	
	2	10	473,4	4.734,00	
	3	11	473,4	5.207,40	
	4	14	473,4	6.627,60	
	5	6	473,4	2.840,40	
	6	10	473,4	4.734,00	
	7	15	473,4	7.101,00	
	8	12	473,4	5.680,40	
	9	4	473,4	1.893,60	
	10	8	473,4	3.787,20	
	11	2	473,4	946,80	
	12	10	473,4	4.734,00	
TOTAL	-	114	-	53.967,20	
ETANERCEPT	13	28	219,33	6.141,24	
	14	8	219,33	1.754,64	
	15	12	219,33	2.631,96	

	16	28	219,33	6.141,24	
	17	24	219,33	5.263,92	
TOTAL	-	100		21.933,00	75.900,20

Tabla 9. Dosis promedio evitadas y ahorro económico por cada paciente

TRATAMIENTO	PACIENTES	DOSIS EVITADAS (promedio)	AHORRO (promedio/paciente)	AHORRO TOTAL
Adalimumab	12	9,5	4.497,27 €	53.967,20 €
Etanercept	5	20	4.386,60 €	21.933,00 €

5. CONCLUSIONES

La estrategia de optimización de terapias biológicas en el periodo y fármacos estudiados se ha empleado en un 12,1% de los pacientes tratados en el Hospital. Esta cifra es inferior a las descritas por Inciarte y Col. (7), Sangrador y Col. (5), respectivamente.

Estas diferencias pueden explicarse por tratarse de una estrategia novedosa que requiere experiencia por parte del médico prescriptor.

Otra posible explicación se observa en las diferencias existentes entre cohortes de pacientes tratados en función de la decisión de inicio de terapia biológica. Si el inicio de la misma se adopta de forma secuencial y prudente, siempre en base a la evidencia clínica disponible y habiendo agotado las etapas previas de tratamiento (FAMES) la estrategia de optimización es más difícil de llevar a cabo que si el inicio de la terapia biológica es más precoz y sin una evaluación previa rigurosa.

No obstante, pese al dato relativamente pequeño de pacientes optimizados, el 88,2% de los pacientes mantienen esta estrategia al conservarse la eficacia del tratamiento a juicio del médico prescriptor. Este dato nos indica que la tasa de efectividad de la estrategia de tratamiento es alta.

En todos los casos, la estrategia ha estado basada en alargar el intervalo posológico. Es la manera más sencilla de llevar a cabo un proceso de optimización con terapias biológicas ya que las presentaciones comercializadas son únicas, a dosis fijas, con sistemas de autoadministración subcutánea que no permiten modular la dosis. Debido a que el fármaco se administra de forma subcutánea, al reducir el número de dosis alargando el intervalo posológico, pudiera facilitar al paciente la adherencia al tratamiento al disminuir el número de administraciones subcutáneas.

De los dos fármacos estudiados, adalimumab es el que presenta mayor tasa de optimización, con un dato del 70%. Esta tasa elevada, probablemente se deba a que adalimumab es uno de los fármacos más utilizados para estas indicaciones y además, cuenta con más experiencia en el campo de las optimizaciones.

Las modalidades de optimización no siguen una pauta estándar. En algunos pacientes (5) la estrategia de optimización es progresiva lo cual refuerza la necesidad de individualizar esta forma de tratamiento en función de cada paciente.

La estrategia de optimización en nuestro estudio ha permitido un importante ahorro económico de 75.980,20 € gracias a la aplicación de esta técnica en los 17 pacientes optimizados. Por tanto, además de las ventajas en términos de seguridad y comodidad para el paciente, esta estrategia puede contribuir a la sostenibilidad del SNS.

Por todos estos motivos, sería deseable que se continuara estudiando esta estrategia para aumentar su posible implantación como una alternativa en la individualización de la terapia biológica en el paciente.

6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) J.L. López-Estebaranza, P. Zarco-Montejob, J. Escalas-Tabernerc, M. García-Rodríguezd, J.F. García-Llorentee, C. García-Calvof. Manejo clínico de la artritis psoriásica en España: estudio Calipso. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:629-36 - Vol. 101 Núm.07
- (2) Lustia, María Marcela; Luna, Paula Carolina; Nocito, Mabel Jimena; Soutelo, María Jimena; Castellanos Posses, M. Laura; Marchesi, Carolina; Cañadas, Nadia Guadalupe; Garuti, Romina; Mazzini, Miguel Ángel. Psoriasis: comorbilidades en nuestra población. *Dermatol. argent*;15(5):340-343, 2009.
- (3) Sonia Raquel Cabrera Villalba*, María Victoria Hernández Miguel y Raimon Sanmartí Sala. ¿Cómo manejar al paciente con artritis reumatoide y serología virus de hepatitis B, hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana? *Reumatol Clin.* 2011;7(3):203–207
- (4) Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernandez-Garcia C, Carmona L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: A prevalence-based study. *Arthritis Rheum.* 2003;49(1):64-70. 11. Ruiz-Montesinos MD, Hernandez-Cruz B, Ariza-Ariza R, Carmona L, Ballina J, Navarro-Sarabia F, et al. Cost analysis in a cohort of rheumatoid arthritis patients managed in rheumatology units in Spain. *Reumatol Clin.* 2005;1(4):193-9.
- (5) Sangrador Pelluz C, Soler Company E, Fernández Matilla M, Fernández-Llanio Cornella N, Maiques Yacer FJ, Castellano Cuesta JA. Optimización de la terapia biológica en patologías reumáticas: grado de adecuación a las recomendaciones actuales. *Revista de la O.F.I.L Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy* 2014, 24; 1: 10-16
- (6) Ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS)
- (7) José Inciarte-Mundo, M. Victoria Hernández, Violeta Rosario, Virginia Ruiz-Esquide, Sonia Cabrera-Villalba, Julio Ramirez, Juan D. Cañete y Raimon Sanmartí. Reducción de dosis de terapias biológicas en enfermedades reumáticas: análisis descriptivo de 153 pacientes en

condiciones de práctica clínica. Reumatología Clínica. 2014; 10 (1): 10-16.

